



Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study

著者	本藏 賢治
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16867号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096868

博士論文

**Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki
cohort study**

排便頻度と心血管疾患死亡との関連：大崎国保コホート研究

東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻

情報健康医学講座 公衆衛生学分野

本藏 賢治

ABSTRACT

Background: It has been suggested that constipation is associated with cardiovascular disease (CVD). The association between defecation frequency and CVD mortality in a large population has not been reported hitherto. The aim of this study was to examine whether defecation frequency is related to CVD mortality.

Methods and Results: A total of 45,112 eligible Japanese men and women aged 40-79 years participated in the Ohsaki Cohort study. Defecation frequency was evaluated at the baseline using a self-administered questionnaire. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for cardiovascular disease mortality were calculated according to defecation frequency (≥ 1 time/day, 1 time/2-3 days, ≤ 1 time/4 days) by the Cox proportional hazards model. During 13.3 years of follow-up, 2,028 participants died due to CVD. Compared with those in the ≥ 1 time/day group, the risk of overall CVD mortality was significantly higher in the 1 time/2-3 days and ≤ 1 time/4 days groups; the multivariate HR (95%CI) for 1 time/2-3 days and ≤ 1 time/4 days was 1.21 (95% CI: 1.08-1.35) and 1.39 (95% CI: 1.06-1.81), respectively.

Conclusion: A lower defecation frequency was associated with risk of CVD mortality in this Japanese population. Further research is needed to confirm the causal relationship between defecation frequency and risk of CVD mortality.

I. 背景

便秘は有病率・有訴率が約 2%から 28%と報告されている [1-8]。これらの数値は便秘の定義に差があることにより異なっている可能性が考えられる。便秘の定義は独自の質問項目を作成する、排便頻度などの客観的指標を用いる、Rome IIIなどの国際定義を使用する方法などがある。Rome IIIにおける機能性便秘の診断基準は a) 排便の 25%にいきみがある、b) 排便の 25%に兎糞状便または硬便がある、c) 排便の 25%に残便感がある、d) 排便の 25%に直腸校門の閉塞感あるいはつまった感じがある、e) 排便の 25%に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤底圧迫など）、f) 排便回数が週に 3 回未満の症状の 2 つ以上があり、下剤を使わないときに軟便になることは稀であり、過敏性腸症候群の基準を満たさず、6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 カ月間は上記の基準を満たしていることと定義されている [9]。

便秘は日常的に良くみられる症状である。これまで原因についての研究が多く報告されているが、便秘が主な疾患リスクに及ぼす影響についての検討は限られている。先行研究では排便が関連影響を及ぼすものとして、Chao らが重度の便秘は小児の成長遅滞と関連することを報告している [10]。Guerin ら、Watanabe らは便秘が大腸癌や大腸の腺腫性病変と関連する可能性を報告している [11, 12]。また、Joseph ら、Koloski らが便秘患者は非便秘患者と比較して生存率が低いことを報告しており [13, 14]、Salmoirago らは便秘の自覚症状の重症度は閉経後の女性において心血管疾患の発症と関連することを報告している [15]。Vlak らは排便時のいきみが未破裂脳動脈瘤患者の動脈瘤破裂と関連す

ると報告しており [16]、Yongjing らは脳卒中発症後の便秘症状は予後不良と関連することを報告している [17]。先行研究において、便秘と関連する生活習慣などの因子として加齢 [5, 6, 15, 22]、糖尿病 [22]、身体活動量が少ない [6, 15, 24]、食物繊維摂取量が少ない [15, 23, 24, 26]、低学歴 [6, 7, 15, 25]、女性 [5, 6, 15, 22]、婚姻状況 [15, 27]、薬剤の使用（カルシウム拮抗薬、アスピリン）[15, 28] が報告されている。一方で、脳卒中の危険因子として加齢 [29]、糖尿病 [30, 31]、高血圧 [32, 33]、脂質異常 [34]、喫煙 [35]、心房細動 [36] などが報告されている。虚血性心疾患の危険因子として加齢 [37, 38]、高血圧 [37, 38]、喫煙 [38, 39]、脂質異常 [37, 38]、肥満 [40] などが報告されている。上記のように、先行研究において循環器系疾患のリスク因子と便秘と関連する因子に共通する因子が複数認められる。しかし、便秘と循環器系疾患との関連の報告は限られている。Salmoirago らの閉経後の女性において便秘の自覚症状の重症度が高いものにおいて心血管疾患の発症率が高い関連が認められたと報告している [15] が、排便頻度を含む便秘の客観的な指標と循環器系疾患との関連について検討した報告は現時点では認められない。

本研究の目的は、大崎国保コホートのデータを用いて排便頻度と中年期以降の循環器系疾患死亡との関連について前向きコホート研究により検証することである。

Ⅱ．方法

研究対象者

本研究では大規模な前向きコホート研究である大崎国保コホートのデータを用いた [41, 42]。対象者は 40 から 79 歳の男女で宮城県の大崎保健所管内に居住する国民健康保険加入者全てである。大崎保健所管内には 14 の市町が含まれる。自営業、年金受給者、農業従事者、および扶養者が国民健康保険の加入者である。

ベースライン調査は、性、年齢、身長、体重、疾患既往歴、身体活動、食習慣、家族歴等に関する自記式アンケート調査を用いて、1994 年 10 月から 12 月に実施した。各市町において、トレーニングを受けた健康推進員（栄養改善推進員、区長会など名称や組織の形態は自治体により異なる）が各自の担当地域の調査対象者を訪問した。調査で得られた情報は匿名化を行い解析されること、希望により自由に調査への協力を辞退することが可能であることを説明した上で調査への協力を依頼し、一週間以内に再訪問し回収にあたる方法で行った。本研究のプロトコールは東北大学医学部の倫理委員会で承認を受けた。

調査対象者である 54,996 名のうち、52,029 名 (95%) が有効回答者であった。本コホートの前向きな情報収集を開始した 1995 年 1 月 1 日までに国民健康保険から離脱したもの 776 名を除外した 51,253 名が本研究の参加者である。本研究の解析において、心筋梗塞、脳血管疾患、癌の既往があるもの 4,148 名を除外し、さらに排便頻度についての質問に対する回答がない 1,993 名を除外した 45,112 名（男性 21,669 名、女性 23,443 名）を解析対象者とした (firugel)。

分類

自記式アンケートを用いて、ベースライン調査前 1 年間の排便頻度についての質問を実施した。排便頻度が「1 日 1 回以上」、「2 から 3 日に 1 回」、「4 から 5 日に 1 回」、「6 日に 1 回以下」の選択肢に対する回答を基に、本解析において「1 日 1 回以上」、「2 から 3 日に 1 回」、「4 日に 1 回以下」の 3 群に分類した。本分類は「6 日に 1 回以下」群に含まれるものが少数であり統計学的な検出力に影響を与えることが考えられること、また、便秘は Rome III の機能性便秘の基準において便通が 3 回／週末満と定義され [9]、Drossman らの報告では便通 2 回／週以下と定義されている [43] ことから上記 3 群に分類した。

追跡

エンドポイントは循環器系疾患死亡とした。1995 年 1 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの期間の死亡および転出について、国民健康保険の加入情報を参照して追跡した。対象者の死亡と転出に関する追跡は、1995 年 1 月 1 日より国民健康保険における「喪失移動データ」とのレコード・リンケージにより実施しており、異動理由および異動年月日等を確認している。転出は該当する市町からの転出に加え、国民健康保険から他の健康保険への異動も含んでいる。転出した後に再加入したものについては、再加入以降について追跡から除外している。異動者については、最初の移動を持って追跡を終了とした。死亡が確認された対象者については、大崎保健所の保有する死因情報とレコード・リンケージすることで死因の調査を行った。死因は ICD10 により、循環器系疾患 (group I)、虚血性心疾患 (I20-25)、脳血管疾患 (I60-69)、脳内出血 (I61)、クモ膜下出

血（I60）、脳梗塞（I63）に分類した。

統計解析

「(排便回数) 1 日 1 回以上」群を基準とし、「2～3 日に 1 回」、「4 日に 1 回以下」群の循環器系疾患死亡および脳血管疾患（脳出血、クモ膜下出血、脳梗塞）死亡、虚血性心疾患死亡の各疾患死亡の 多変量調整ハザード比と 95%信頼区間を Cox 比例ハザードモデル を用いて算出した。追跡人年は 1995 年 1 月 1 日から死亡、国民健康保険からの離脱、2008 年 3 月 31 日のうち最も早いものまでの期間として算出した。

交絡因子の検討を目的に多変量調整モデルによる解析を行い、さらに排便頻度と性別、喫煙状況、運動習慣（歩行時間）、糖尿病既往による交互作用を検討することを目的に層別化解析を行った。 また、身体の状態が悪化することで排便頻度が低下する可能性を考え因果の逆転について検討するために追跡開始後 3 年間の死亡を除外し解析を行った。

多変量調整モデルにおいて、共変量は年齢（整数値）、性別（男性／女性）、BMI（18.5kg/m²未満、18.5-24.9kg/m²、25kg/m²以上または欠損）、高血圧の既往（あり／なし）、糖尿病の既往（あり／なし）、喫煙状況（現在喫煙、過去喫煙、喫煙歴なし、欠損）、飲酒状況（現在飲酒、過去飲酒、飲酒歴なし、欠損）、教育歴（中学以下、高校、短大、大学以上、欠損）、婚姻状況（現在、離婚又は死別、未婚、欠損）、就業状況（就業、無職、欠損）、果物と野菜の摂取状況（男女それぞれの三分位カテゴリー、欠損）、歩行時間（1 時間以上、30-59 分、30

分未満、欠損)、自覚ストレスの状況（高い、普通、低い、欠損）とする。多変量調整モデルにおいて、モデル 1 (HR1) として年齢、性別で調整を行い、モデル 2 (HR2) として年齢、性別、BMI、高血圧の既往、喫煙状況、飲酒状況、教育歴、就業状況、果物と野菜の摂取状況、自覚ストレスの状況による調整を行った。モデル 3 (HR3) としてモデル 2 の調整項目に糖尿病の既往、歩行時間を加えて調整を行った。

性別（男性／女性）、喫煙歴（現在および過去喫煙／喫煙歴なし）、歩行時間（1 日あたり 1 時間以上／1 時間未満）について層別化解析を行った。排便頻度のカテゴリーと層別化した各項目を乗じた交互作用項を用いて尤度比検定を行うことで排便頻度の 3 つのカテゴリーと層別化した項目の交互作用の検討を行った。

本研究の解析は SAS version9.4(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて行った。

Ⅲ. 結果

Table 1.1 にベースライン時の基本特性を示す。排便頻度が 4 日に 1 回以下群において年齢が高く、女性の比率が高く、糖尿病既往があるものが多く、自覚的ストレスがより強く、歩行時間が短く、結婚していないものが多く、無職のものが多く、果物と野菜の摂取量が少なかった。Table 1.2 に男女別のベースライン時の基本特性を示す。排便頻度が低いものの比率が男性と比較し女性で高値であった。男性において排便が 4 日に 1 回以下群で年齢が高く、BMI が低かつ

た。男女ともに排便頻度が低いもので糖尿病既往が多く、男性でより比率が高かった。現在喫煙、現在飲酒は女性と比較し男性で多かった。自覚的ストレスを強く感じているものは男女ともに排便頻度が低いもので比率が高かった。1日1時間以上の歩行時間があるものは男性でより比率が高く、男女ともに排便頻度が低いほど比率が低かった。果物と野菜の摂取は男女ともに排便頻度が低いもので摂取量が少なく、女性と比較し男性で摂取量が少なかった。

13.3年間の追跡期間(490,086人年)に、2,028名が循環器系疾患で死亡していた。462名が虚血性心疾患、928名が脳血管疾患(脳出血232名、脳梗塞424名、クモ膜下出血136名)で死亡していた。

Table 2で排便頻度カテゴリーにおける循環器系疾患死亡のハザード比と95%信頼区間を示す。それぞれ、多変量調整前、性・年齢調整後、多変量調整後(モデル1ーモデル3)の値を示す。多変量調整後において、排便頻度が低い群において循環器系疾患死亡のリスクが高い関連が認められた。排便頻度が1日1回以上の群を対照とした、排便頻度が2から3日に1回の群の多変量調整ハザード比は1.21(95%信頼区間:1.08-1.35)、4日に1回以下の群で1.39(95%信頼区間:1.06-1.81)であった。脳血管疾患死亡については、多変量調整ハザード比が2から3日に1回群で1.29(95%信頼区間:1.10-1.51)、4日に1回以下群で1.90(95%信頼区間:1.34-2.68)であり、排便頻度が低い群で脳血管疾患死亡のリスクが高い関連が認められた。脳梗塞死亡については、多変量調整ハザード比が2から3日に1回群で1.27(95%信頼区間:1.00-1.61)、4日に1回以下群で1.97(95%信頼区間:1.21-3.21)であり、排便頻度が最も低い

群で脳梗塞死亡のリスクが高い関連が認められた。

虚血性心疾患死亡、脳出血死亡およびクモ膜下出血死亡については本解析対象者においては有意な関連は認められなかった。Table 3 に追跡開始から 3 年間のうちに死亡したものを除外した解析結果を示す。循環器系疾患死亡の多変量調整ハザード比は 2 から 3 日に 1 回群で 1.19 (95%信頼区間 : 1.05-1.34)、4 日に 1 回以下群で 1.26 (95%信頼区間 : 0.92-1.73) であり、脳血管疾患死亡について、多変量調整ハザード比が 2 から 3 日に 1 回群で 1.22 (95%信頼区間 : 1.01-1.47)、4 日に 1 回群で 1.47 (95%信頼区間 : 0.95-2.29) であった。

Table 4.1-Table 4.4 に排便頻度カテゴリーによる循環器系疾患の多変量調整ハザードの層別化解析結果を示す。性別 (男性/女性)、喫煙状況 (現在および過去喫煙/喫煙歴なし)、歩行時間 (1 日 1 時間以上/1 日 1 時間未満)、糖尿病既往 (あり/なし) による層別化解析を行った。性別による層別化解析では、男性における循環器系疾患死亡の多変量ハザード比は 2 から 3 日に 1 回群で 1.32 (95%信頼区間 : 1.13-1.55)、4 日に 1 回以下群で 1.43 (95%信頼区間 : 0.94-2.18) であり、女性ではそれぞれ 1.11 (95%信頼区間 : 0.95-1.30)、1.33 (95%信頼区間 : 0.94-1.88) であった。交互作用の P 値は 0.286 であった。男性において、4 日に 1 回以下の排便頻度群の虚血性心疾患死亡は 2 名のみであった。喫煙状況による層別化解析では、喫煙歴があるもの (現在喫煙および過去喫煙) における循環器系疾患死亡の多変量ハザード比は 2 から 3 日に 1 回群で 1.24 (95%信頼区間 : 1.05-1.47)、4 日に 1 回以下群で 1.28 (95%信頼区間 : 0.82-2.01) であり、喫煙歴のないものにおいてはそれぞれ 1.26 (95%信頼区間 :

1.06-1.43)、1.60 (95%信頼区間:1.08-2.38)であった。交互作用のP値は0.296であった。歩行時間による層別化解析では、歩行時間が1日1時間以上のものにおける循環器系疾患死亡の多変量ハザード比は2から3日に1回群で1.12 (95%信頼区間:0.91-1.39)、4日に1回以下群で0.87 (95%信頼区間:0.43-1.75)であり、歩行時間が1日1時間未満のものにおいてはそれぞれ1.18 (95%信頼区間:1.02-1.35)、1.52 (95%信頼区間:1.11-2.10)であった。4日に1回群で点推定値の方向が異なっていたが、交互作用のP値は0.111であった。糖尿病の既往による層別化解析では、糖尿病既往があるものにおける循環器系疾患死亡の多変量ハザード比は2から3日に1回群で1.44 (95%信頼区間:1.10-1.89)、4日に1回以下群で0.99 (95%信頼区間:0.48-2.06)であり、糖尿病の既往がないものにおいてはそれぞれ1.14 (95%信頼区間:1.01-1.29)、1.41 (95%信頼区間:1.06-1.88)であった。4日に1回群で点推定値の方向が異なっていたが、交互作用のP値は0.731であった。糖尿病既往のあるものは2,748名であった。

IV. 考察

日本人の男女の一般住民を対象とした前向きコホート研究である大崎国保コホート研究において、多変量調整後においても排便頻度が少ない群で循環器系疾患死亡、脳血管疾患死亡、脳梗塞死亡のリスクが高かった。追跡開始3年以内の死亡を除外した解析では関連は弱まったがリスクの方向性は変わらなかった。

性別による層別化、喫煙状況による層別化、歩行時間による層別化、糖尿病

既往による層別化解析においても明らかな交互作用は認められず、関連は同様であった。

先行研究において、Salmoiragoらは閉経後の女性において便秘の自覚症状の重症度が高いもので心血管疾患の発症率が高い関連が認められ、便秘の自覚的重症度が心血管疾患のマーカーである可能性を報告している [15]。本研究では、Rome IIIの便秘の定義の一項目である排便頻度が低いものにおいて循環器系疾患死亡のリスクが高い関連が認められ、同様の方向性であった。

先行研究において、便秘と関連する生活習慣などの因子として加齢 [5, 6, 15, 22]、糖尿病 [22]、身体活動量が少ない [6, 15, 24]、食物繊維摂取量が少ない [15, 23, 24, 26]、低学歴 [6, 7, 15, 25]、女性 [5, 6, 15, 22]、婚姻状況 [15, 27]、薬剤の使用（カルシウム拮抗薬、アスピリン） [15, 28] が報告されている。本研究では年齢、糖尿病既往、低身体活動量、食物繊維（果物と野菜）の低摂取、低学歴が排便頻度および心血管疾患死亡と関連していた。

食物中のフォスファチジルコリンが腸内細菌叢により代謝され体内に吸収、生成されるトリメチルアミン-N-オキシド（Trimethylamine-N-oxide）の血中濃度が高いものにおいて心血管疾患のリスクが高いことを報告されており [44, 45]、腸内細菌叢が高血圧と関連していると報告されている [46]。また、便秘の有無により腸内細菌叢が異なっていると報告されている [47-51]。トリメチルアミン-N-オキシド濃度の違い、腸内細菌叢の違いや便秘に伴う腸内の便の滞留時間の違いなどが排便頻度と循環器系疾患死亡の関連における機序または交絡因子の可能性が考えられるが、本研究では腸内細菌の情報およびトリメ

チルアミン-N-オキシドを含む腸内細菌による代謝産物の生体内濃度および便の腸内での滞留時間などについての情報がなく検討できなかった。

便秘が酸化ストレスを強めることが動物モデルにおいて報告されている [52]。また、酸化ストレスはメタボリック症候群と関連することが報告されている [53]。これらの報告から、便秘がメタボリック症候群を介して循環器系疾患死亡と関連する機序として酸化ストレスの可能性が考えられる [54]。しかし、本研究において酸化ストレスに関する情報がなく検討ができなかった。

Valkらは排便時のいきみが未破裂脳動脈瘤の破裂と関連することを報告しており [16]、また排便時のいきみが血圧変動と関連することが報告されている [55-59]。これらの報告から排便頻度が高いもので脳出血およびクモ膜下出血による死亡が増加すると仮説をたてたが、本研究において排便頻度と脳出血およびクモ膜下出血による死亡に有意な関連は認められなかった。本コホートでは排便に伴ういきみの有無についての情報がないことから排便時のいきみ自体の頻度を検討できていないことによる影響が考えられる。また、本邦における未破裂脳動脈瘤の破裂率は未治療のものにおいて年0.95%と報告されている [60]。排便時のいきみは未破裂脳動脈瘤破裂と関連するが動脈瘤の破裂頻度自体が低いことにより本コホートで有意な差が認められなかった可能性も考えられる。排便時のいきみ自体の頻度と脳血管疾患を含む循環器系疾患死亡との関連について、今後の研究が望ましい。

本研究の長所として、一般住民を対象とした前向きコホート研究で13年間追跡していることがある。また、排便頻度と心血管疾患死亡との関連について検

討し報告した初めての研究である。

本研究の限界として、排便頻度はベースライン調査前1年間の状態としており、その後の変化についてはわからないことがある。このため排便頻度の変化の影響について検討できなかった。また、既往歴の情報が限られている点、既往歴の情報があるものに関しても自記式アンケートによる自己申告によるものである点、薬剤使用および医療介入についての情報がない点があげられる。既往歴について、本研究では高血圧および糖尿病の既往に対する治療介入の有無および実際の検査データを用いた調整を行うことができなかった。また、潜在的交絡因子として考えられる脂質異常症の情報がなかった。脂質代謝および循環動態に影響を与える甲状腺疾患、便秘および循環器疾患のいずれとも関連することが報告されている胃食道逆流症 [61] の既往に関しても情報がなかった。薬剤の使用についても、潜在的交絡因子と考えられるが情報がなく検討できなかった。カルシウム拮抗薬は便秘と関連することが報告されている [62]。またHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）は副作用に便秘が報告されている [63-65]。これらの薬剤による治療は循環器系疾患のリスクに影響を与える可能性がある。排便頻度が低い群でこれらの薬剤がより高い頻度で使用されていた場合、同群の循環器系疾患のリスクを低下させる可能性があり本研究において結果を過小評価している可能性がある。一方で、高血圧既往のあるものは排便頻度が高い群で最も頻度が高く、排便頻度が高い群でこれらの薬剤がより高い頻度で使用されていた場合には結果を過大評価している可能性がある。また、利尿薬は脱水を介して便秘および虚血性疾患を惹起する可能性が考えられる。

利尿薬が排便頻度の低い群でより高い頻度で使用されていた場合には、同群の虚血性疾患のリスクを上昇させている可能性があり結果を過大評価している可能性がある。また、便秘に対する薬剤の使用や便秘に基づく生活習慣の改変も潜在的交絡因子と考えられるが、本研究ではこれらの情報がないため検討できなかった。その他の潜在的交絡因子として水分摂取量が考えられるが、本研究では水の摂取量の情報がなく検討ができなかった。上記のように、本研究では潜在的交絡因子の検討が不十分である可能性があり、排便頻度と循環器系疾患死亡との関連が残余交絡の影響による可能性も考えられる。また、本研究デザインは前向きコホート研究であることから、排便頻度と循環器系疾患の直接的な関連および因果関係についての検討には限界がある。このため、排便頻度と循環器系疾患死亡との関連の因果関係について、さらなる研究が望ましい。

V. 結語

本邦における一般住民を対象とした前向きコホート研究である大崎国保コホート研究において、排便頻度が低い群で循環器系疾患死亡および脳血管疾患死亡、脳梗塞死亡のリスクが高い関連が認められた。排便頻度と循環器系疾患死亡の因果関係や排便頻度が循環器系疾患死亡に対して直接影響を与える機序に関しては今回の検討ではわからなかった。また、本研究が観察研究である前向きコホート研究であることから排便頻度と循環器系疾患の直接的な関連および因果関係についての検討に限界があるため、今後の研究が望まれる。今後、今回測定できなかった因子の検討や因果関係および機序に関する検討が望まれる。

VI. 謝辞

本論分をまとめるにあたり、東北大学大学院医学系研究科医科学専攻情報健康医学講座公衆衛生学分野 教授 辻一郎先生に、長期にわたって多大なご指導、ご鞭撻を賜りました。心より感謝申し上げます。また、東北大学大学院医学系研究科医科学専攻情報健康医学講座公衆衛生学分野 講師 遠又靖丈先生にもご指導、ご鞭撻、そして温かい激励を賜りました。心より感謝申し上げます。また、東北大学大学院医学系研究科医科学専攻情報健康医学講座公衆衛生学分野の皆様、秘書の皆様にも常日頃から温かいご支援、ご協力を賜りました。心より感謝申し上げます。最後に、研究にご参加下さいました全ての皆様に、心より感謝申し上げます。

VII. 参考文献

- [1] Talley NJ, et al. Prevalance of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901.
- [2] Cheng C, et al. Copin strategies, illness perception, anxiety, and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 319-326.
- [3] Stewart WF, et al. Epidemiopogy of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to socio-demographic features. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3550-3540.
- [4] Talley NJ, et al. Functional constipation and outlet delay: a population-based study. *Gastroenterology* 1993; 105: 781-790.
- [5] Drossman D, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580.
- [6] Sandler RS, et al. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990; 80: 185-189.
- [7] Pare P, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-3137.
- [8] 厚生労働省：平成25年国民生活基礎調査の概況。2014
- [9] Longstreth GF, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.

[10]Chao HC, et al. The impact of constipation on growth in children. *Pediatr Res* 2008; 64: 308-311.

[11]Guerin A, et al. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92.

[12]Watanabe T, et al. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2109-2115.

[13]Joseph YC, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 822-832

[14] Koloski NA, et al. Impact of persistent constipation on health-related quality of life and mortality in older community-dwelling women. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1152-1158.

[15]Salmoirago BE, et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med* 2011; 124: 714-723.

[16]Vlak MH, et al. Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. *Stroke* 2011; 42: 1878-1882.

[17]Yongjing Su, et al. New-onset constipation at acute stage after first stroke: Incidence, risk factors, and impact on the stroke outcome. *Stroke* 2009; 40: 1304-1309.

[18]Chao HC, et al. The impact of constipation on growth in children. *Pediatr Res* 2008; 64: 308-311.

[19] Jansson C, et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are

associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 58-65.

[20] Guerin A, et al. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92.

[21] Sanjoaquin M, et al. Nutrition and lifestyle in relation to bowel movement frequency: a cross-sectional study of 20630 men and women in EPIC-Oxford. *Public Health Nutr* 2004; 7: 77-83.

[22] Talley NJ, et al. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1108-1111

[23] Everhart JE, et al. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1153-1162.

[24] Dukas L, et al. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1790-1796.

[25] Higgins PDR, et al. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759.

[26] Arya LA, et al. Pelvic organ prolapse, constipation , and dietary fiber intake in women: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1687-1691.

[27] Ebling B, et al. Demographic, anthropometric and socioeconomic characteristics of functional constipation in Eastern Croatia. *Coll Antropol* 2014; 35: 539-546.

- [28] Chang J, et al. Risk factors for chronic constipation and a possible role of analgesics. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 905-911.
- [29] 藤島正俊. 日本人の脳血管障害. *日本内科学会雑誌* 1996; 85: 1407-1418.
- [30] Abbott RD, et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257: 949-952.
- [31] Wolf PA, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
- [32] Tanaka H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982; 13: 62-73.
- [33] Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- [34] Iso H, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
- [35] Shinton R, et al. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794.
- [36] Wolf PA, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke; the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- [37] Kubo M, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 2003; 34:

2349-2354.

[38] Kodama K, et al. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990; 54: 414-421.

[39] Iso H, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.

[40] Cui R, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC Study. *Stroke* 2005; 36: 1377-1382.

[41] Tsuji I, Nishino Y, Ohkubo T, et al. A prospective cohort study on National Health Insurance beneficiaries in Ohsaki, Miyagi Prefecture, Japan: Study design, profiles of the subjects and medical cost during the first year. *J Epidemiol* 1998; 8:258-263.

[42] Tsuji I, Kuwahara A, Nishino Y, et al. Medical cost for disability: A longitudinal observation of national health insurance beneficiaries in Japan. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 470-476.

[43] Drossman DA, et al. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982; 83: 529-534.

[44] Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 72: 57-63.

[45] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584.

[46] Tao Yang, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340.

[47] Tana C, et al. Altered profile of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-519.

[48] Chassard C, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838.

[49] Attaluri A, et al. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1407-1411.

[50] Zhu L, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46: 679-686.

[51] Seong-Eun K, et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 111-120.

[52] Li Y, et al. Prebiotics and oxidative stress in constipated rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 447-452.

[53] Bonomini F, et al. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis* 2015; 6: 109-120.

[54] Vermorken A, et al. Chronic constipation- a warning sign for oxidative stress? *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 385-386.

- [55] Greenfield JC Jr, et al. Transient changes in cerebral vascular resistance during the Valsalva maneuver in man. *Stroke* 1984; 15: 76-79.
- [56] Fuenmayor AJ, et al. Cardiovascular responses to Valsalva maneuver in physically trained and untrained normal subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 1992; 32: 293-298.
- [57] Smith ML, et al. Valsalva's maneuver revisited: a quantitative method yielding insights into human autonomic control. *Am J Physiol* 1996; 271: 1240-1249.
- [58] Fritsch-Yelle JM, et al. Acute manipulations of plasma volume alter arterial pressure responses during Valsalva maneuvers. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1852-1857.
- [59] Schoemaker JK, et al. Sympathetic responses to Valsalva's manoeuvre following bed rest. *Can J Appl Physiol* 2003; 28: 342-355.
- [60] The UCAS Japan Investigator. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366: 2474-2482.
- [61] Jansson C, et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 58-65.
- [62] Russell RP. Side effect of calcium channel blockers. *Hypertension* 1988; 11: 1142-1144.
- [63] Boccuzzi SJ, et al. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1127-1131.
- [64] Bakker-Arkema RG, et al. Safety profile of atorvastatin-treated patients with low

LDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2000; 149: 123-129.

[65] Scott LJ, et al. Rosuvastatin: a review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 117-138.

Figure 1 対象者のフローチャート

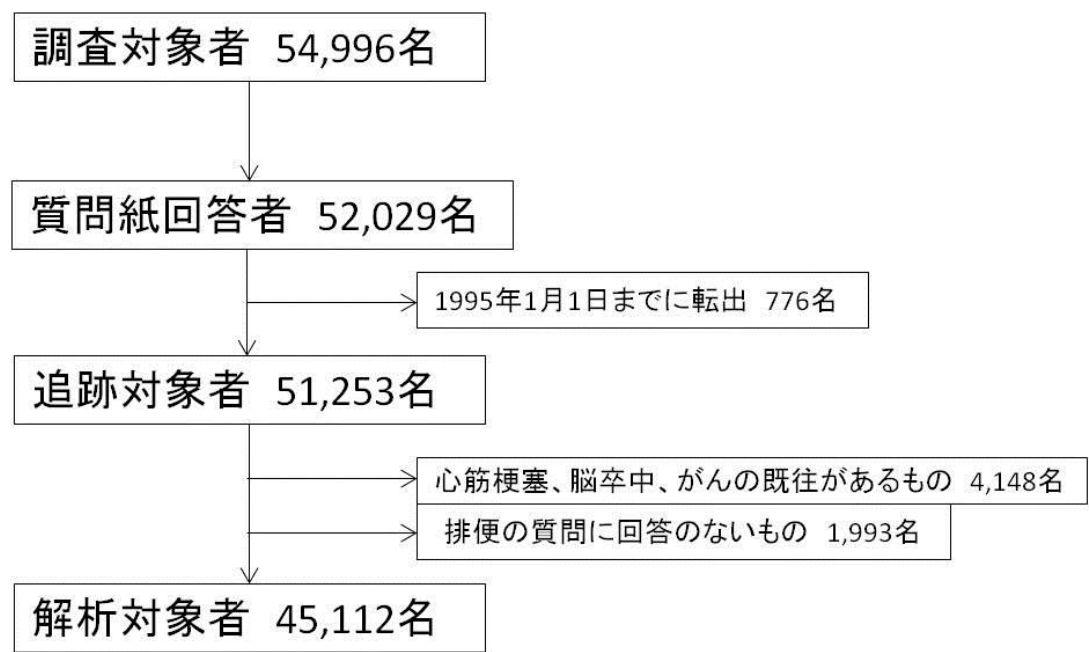


Table 1. 1 ベースライン時の基本特性(n=45,112).

	Defecation frequency		
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days
Person-years	395,286	86,587	8,213
No. subjects	36,158	8,119	835
Sex (male %)	52.2	31.5	27.3
Age (years)	59.9±10.2	59.5±10.9	60.8±11.6
BMI (kg/m ²)	23.6±3.2	23.3±3.3	22.9±3.7
Hypertension (%)	26.1	24.0	24.8
Diabetes mellitus (%)	5.9	6.9	7.9
Smoking (%)			
current	31.1	22.0	21.0
past	13.2	8.9	9.3
never	42.8	53.7	51.0
Drinking (%)			
current	46.6	33.9	27.1
past	6.4	7.1	9.6
never	36.6	46.3	47.9
Education (%)			
<high school	56.7	53.4	53.1
high school	30.7	32.3	29.6
college	5.1	6.6	5.8
college<	2.1	1.3	1.3
Stress (%)			
high	14.4	18.8	22.3
normal	65.1	62.8	57.3
low	17.7	15.3	15.2
Walking time/day			
1 h or more	43.5	36.3	29.1
30-59 min	23.6	25.3	20.8
<30 min	24.6	29.2	37.8
Marital status			
married	74.7	70.0	61.4
divorced or widowed	11.8	14.9	18.6
never married	3.4	3.9	5.0
Job status			
employed	51.1	44.1	38.2
unemployed	25.2	32.9	36.5
Fruit and vegetable intake (g/day)	197.2±121.5	197.2±122.7	174.4±128.0

* Continuous variables were tested by ANOVA and categorical variables were tested by chi-squared tests for differences across defecation frequency categories.

Data given as mean±SD or %

Table 1.2 ベースライン時の基本特性（男性）(n=21,669).

	Defecation frequency		
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days
Person-years	204,921	26,373	2,038
No. subjects	18,885	2,556	228
Age (years)	58.9±10.5	60.0±11.2	63.3±11.1
BMI (kg/m ²)	23.4±3.0	23.1±3.3	22.4±4.1
Hypertension (%)	23.3	24.3	23.7
Diabetes mellitus (%)	6.6	9.6	11.0
Smoking (%)			
current	53.5	54.6	50.0
past	23.6	23.6	24.1
never	18.4	15.9	13.6
Drinking (%)			
current	72.5	63.2	47.4
past	9.1	13.5	21.5
never	15.5	18.9	22.4
Education (%)			
<high school	58.5	59.4	56.6
high school	29.8	28.0	24.1
college	3.8	4.0	4.8
college<	3.4	2.7	2.6
Stress (%)			
high	13.2	15.5	18.9
normal	65.5	63.4	54.4
low	18.4	17.0	19.3
Walking time/day			
1 h or more	46.5	38.9	31.6
30-59 min	22.0	23.5	19.3
<30 min	24.3	29.3	35.5
Marital status			
married	82.1	77.3	65.8
divorced or widowed	5.7	7.6	11.0
never married	4.0	5.3	6.1
Job status			
employed	64.6	56.2	48.7
unemployed	13.0	19.4	21.5
Fruit and vegetable intake (g/day)	170.4±111.6	154.2±113.1	136.5±119.4

* Continuous variables were tested by ANOVA and categorical variables were tested by chi-squared tests for differences across defecation frequency categories.

Data given as mean±SD or %

Table 1.2 ベースライン時の基本特性（女性）(n=23,443).

	Defecation frequency		
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days
Person-years	190,364	60,213	6,175
No. subjects	17,273	5,563	607
Age (years)	61.0±9.7	59.2±10.8	59.9±11.7
BMI (kg/m ²)	23.9±3.5	23.4±3.2	23.1±3.5
Hypertension (%)	29.1	23.9	25.2
Diabetes mellitus (%)	5.1	5.7	6.8
Smoking (%)			
current	6.5	7.0	10.1
past	1.9	2.1	3.8
never	69.4	71.0	65.1
Drinking (%)			
current	18.4	20.5	19.4
past	3.3	4.2	5.1
never	59.7	58.9	57.5
Education (%)			
<high school	54.7	50.6	51.7
high school	31.7	34.3	31.6
college	6.5	7.8	6.1
college<	0.7	0.6	0.8
Stress (%)			
high	15.7	20.4	23.6
normal	64.5	62.6	58.4
low	17.0	14.5	13.7
Walking time/day			
1 h or more	40.2	35.1	28.2
30-59 min	25.3	26.2	21.4
<30 min	24.9	29.1	38.7
Marital status			
married	66.6	66.7	59.8
divorced or widowed	18.4	18.3	21.4
never married	2.8	3.2	4.6
Job status			
employed	36.2	38.5	34.3
unemployed	38.6	39.0	42.2
Fruit and vegetable intake (g/day)	226.4±125.0	216.9±121.9	188.6±128.3

* Continuous variables were tested by ANOVA and categorical variables were tested by chi-squared tests for differences across defecation frequency categories.

Data given as mean±SD or %

Figure 2 循環器系疾患死亡のカプラン・マイヤー生存曲線

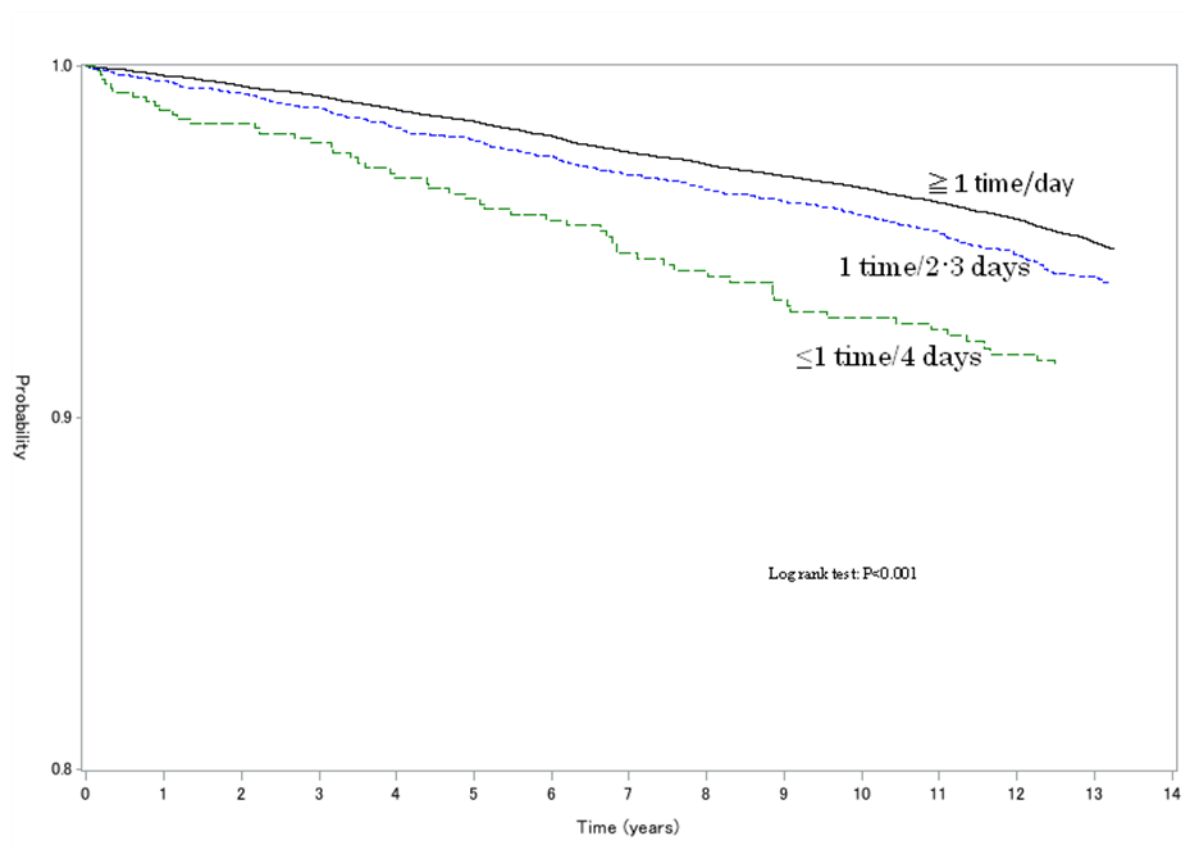


Table 2. 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡 (n=45,112).

	Defecation frequency			P-trend
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days	
Person-years	395,286	86,587	8,213	
All cardiovascular disease				
No. death	1,558	413	57	
Crude	1 (reference)	1.21 (1.09-1.35) [‡]	1.77 (1.36-2.31) [‡]	<0.001
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.30 (1.16-1.45) [‡]	1.62 (1.24-2.11) [‡]	<0.001
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.25 (1.12-1.39) [‡]	1.50 (1.15-1.96) [‡]	<0.001
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.21 (1.08-1.35) [‡]	1.39 (1.06-1.81) [*]	<0.001
Ischemic heart disease				
No. deaths	356	95	11	
Crude	1 (reference)	1.22 (0.97-1.53)	1.50 (0.82-2.73)	0.037
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.35 (1.07-1.70) [*]	1.45 (0.79-2.64)	0.007
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.26 (1.00-1.58)	1.30 (0.71-2.38)	0.046
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.21 (0.96-1.52)	1.20 (0.65-2.19)	0.111
Stroke				
No. deaths	696	197	35	
Crude	1 (reference)	1.29 (1.10-1.52) [‡]	2.43 (1.73-3.42) [‡]	<0.001
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.37 (1.16-1.60) [‡]	2.19 (1.56-3.09) [‡]	<0.001
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.33 (1.13-1.56) [‡]	2.06 (1.46-2.91) [‡]	<0.001
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.29 (1.10-1.51) [‡]	1.90 (1.34-2.68) [‡]	<0.001
Hemorrhage stroke				
No. deaths	185	42	5	
Crude	1 (reference)	1.04 (0.74-1.45)	1.30 (0.53-3.15)	0.641
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.13 (0.81-1.59)	1.29 (0.53-3.15)	0.377
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.04 (0.74-1.47)	1.13 (0.46-2.76)	0.732
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.03 (0.73-1.44)	1.06 (0.43-2.60)	0.844
Ischemic stroke				
No. deaths	316	90	18	
Crude	1 (reference)	1.30 (1.03-1.65) [*]	2.76 (1.72-4.44) [‡]	<0.001
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.35 (1.07-1.71) [*]	2.31 (1.43-3.72) [‡]	<0.001
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.34 (1.06-1.70) [*]	2.27 (1.41-3.68) [‡]	<0.001
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.27 (1.00-1.61)	1.97 (1.21-3.21) [‡]	0.002
Subarachnoid hemorrhage				
No. deaths	103	29	4	
Crude	1 (reference)	1.28 (0.85-1.94)	1.86 (0.69-5.06)	0.108
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.19 (0.79-1.80)	1.57 (0.58-4.29)	0.260
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.20 (0.79-1.82)	1.47 (0.54-4.01)	0.280
HR3 (95%CI)	1 (reference)	1.19 (0.79-1.81)	1.45 (0.53-3.96)	0.300

*P<0.05; [†]P<0.01; [‡]P<0.001

HR1 adjusted for age (in years) and sex.

HR2 adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), baseline job status (employed, unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)

HR3 adjusted for HR2 covariates plus diabetes mellitus (yes/no), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing)

Table 3. 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡；追跡開始から 3 年間の死亡を除外
(n=43,903).

	Defecation frequency			p-trend
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days	
Person-years	393844	86221	8151	
All cardiovascular disease				
No. death	1273	322	40	
Crude	1 (reference)	1.61 (1.03-1.31)*	1.55 (1.13-2.13)†	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.25 (1.11-1.42)‡	1.44 (1.05-1.97)*	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.19 (1.05-1.34)†	1.26 (0.92-1.73)	0.004
Ischemic heart disease				
No. deaths	272	81	9	
Crude	1 (reference)	1.37 (1.07-1.75)*	1.64 (0.84-3.18)	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.55 (1.20-1.99)‡	1.64 (0.84-3.19)	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.41 (1.10-1.82)†	1.36 (0.70-2.67)	0.010
Stroke				
No. deaths	565	147	21	
Crude	1 (reference)	1.19 (1.00-1.43)	1.83(1.19-2.83)†	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.27 (1.06-1.53)*	1.68 (1.08-2.59)*	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.22 (1.01-1.47)*	1.47 (0.95-2.29)	0.010
Hemorrhage stroke				
No. deaths	136	28	2	
Crude	1 (reference)	0.95 (0.63-1.42)	0.72 (0.18-2.92)	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.03 (0.69-1.56)	0.72 (0.18-2.91)	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	0.96 (0.64-1.46)	0.62 (0.15-2.54)	0.614
Ischemic stroke				
No. deaths	268	68	11	
Crude	1 (reference)	1.17 (0.89-1.52)	2.02 (1.11-3.69)*	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.22 (0.93-1.60)	1.73 (0.94-3.16)	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.15 (0.88-1.51)	1.46 (0.79-2.70)	0.139
Subarachnoid hemorrhage				
No. deaths	77	21	2	
Crude	1 (reference)	1.25 (0.77-2.03)	1.28 (0.31-5.20)	
HR1 (95%CI)	1 (reference)	1.17 (0.72-1.90)	1.10 (0.27-4.50)	
HR2 (95%CI)	1 (reference)	1.19 (0.73-1.95)	1.02 (0.25-4.19)	0.569

*P<0.05; †P<0.01; ‡P<0.001

HR1 adjusted for age (in years) and sex.

HR2 adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing), baseline job status (employed/unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)

Table 4.1 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡；性別による層別化解析

		Defecation frequency			P-trend	P-interaction
		≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days		
All cardiovascular disease						
Men (n=21,669)						
No. deaths		921	199	23		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.32 (1.13-1.55)*	1.43 (0.94-2.18)	<0.001	0.286
Women (n=23,443)						
No. deaths		637	214	34		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.11 (0.95-1.30)	1.33 (0.94-1.88)	0.055	
Ischemic heart disease						
Men (n=21,669)						
No. deaths		222	53	2		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.38 (1.02-1.87)*	0.44 (0.11-1.76)	0.312	0.992
Women (n=23,443)						
No. deaths		134	42	9		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.05 (0.74-1.49)	1.86 (0.94-3.69)	0.217	
Stroke						
Men (n=21,669)						
No. deaths		397	91	15		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.43 (1.13-1.80)†	2.36 (1.40-3.99)*	<0.001	0.212
Women (n=23,443)						
No. deaths		299	106	20		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.17 (0.94-1.46)	1.66 (1.05-2.62)*	0.022	

*P<0.05; †P<0.01; ‡P<0.001

HR adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing), baseline job status (employed, unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)

Table 4.2 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡；喫煙状況による層別化解析

		Defecation frequency			P-trend	P-interaction
		≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days		
All cardiovascular disease						
Smoking (n=18,773)						
No. deaths		796	171	20		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.24 (1.05-1.47)*	1.28 (0.82-2.01)	0.010	0.296
Never smoked (n=20,242)						
No. deaths		545	179	26		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.26 (1.06-1.49)*	1.60 (1.08-2.38)*	0.001	
Ischemic heart disease						
Smoking (n=18,773)						
No. deaths		196	45	2		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.24 (0.89-1.72)	0.44 (0.11-1.78)	0.730	0.118
Never smoked (n=20,242)						
No. deaths		105	39	7		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.45 (1.00-2.10)	2.29 (1.05-4.97)*	0.008	
Stroke						
Smoking (n=18,773)						
No. deaths		343	79	12		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.37 (1.07-1.76)*	1.95 (1.09-3.51)*	0.002	0.769
Never smoked (n=20,242)						
No. deaths		260	89	15		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.30 (1.02-1.66)*	1.92 (1.14-3.25)*	0.003	

*P<0.05; †P<0.01; ‡P<0.001

HR adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing), baseline job status (employed, unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)

Table 4.3 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡；歩行時間による層別化解析

		Defecation frequency			P-trend	P-interaction
		≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days		
All cardiovascular disease						
Walking time(≥ 1hr)						
(n=18,901)						
No. deaths		556	103	8		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.12 (0.91-1.39)	0.87 (0.43-1.75)	0.512	0.111
Walking time(<1hr)						
(n=22,322)						
No. deaths		849	249	41		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.18(1.02-1.36)*	1.52 (1.11-2.10) [†]	0.002	
Ischemic heart disease						
Walking time(≥ 1hr)						
(n=18,901)						
No. deaths		130	28	1		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.31 (0.86-1.99)	0.44 (0.06-3.18)	0.549	0.351
Walking time(<1hr)						
(n=22,322)						
No. deaths		184	59	10		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.27 (0.94-1.71)	1.78 (0.93-3.41)	0.029	
Stroke						
Walking time(≥ 1hr)						
(n=18,901)						
No. deaths		242	44	6		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.10 (0.79-1.52)	1.53 (0.67-3.47)	0.316	0.315
Walking time(<1hr)						
(n=22,322)						
No. deaths		395	125	21		
HR (95%CI)		1 (reference)	1.28 (1.05-1.57)*	1.65 (1.05-2.58)*	0.002	

*P<0.05; [†]P<0.01; [‡]P<0.001

HR adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing), baseline job status (employed, unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)

Table 4.4 排便頻度のカテゴリー毎の循環器系疾患死亡；糖尿病既往による層別化解析

	Defecation frequency			P-trend	P-interaction
	≥1 time/day	1 time/2-3 days	≤1 time/4 days		
All cardiovascular disease					
Diabetes mellitus (+)					
(n=2,748)					
No. deaths	186	76	8		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.44 (1.10-1.89) [†]	0.99 (0.48-2.06)	0.055	0.731
Diabetes mellitus (-)					
(n=42,364)					
No. deaths	1372	337	49		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.14 (1.01-1.29)*	1.41 (1.06-1.88)*	0.003	
Ischemic heart disease					
Diabetes mellitus (+)					
(n=2,748)					
No. deaths	53	20	3		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.23 (0.73-2.09)	1.37 (0.41-4.60)	0.383	0.696
Diabetes mellitus (-)					
(n=42,364)					
No. deaths	303	75	8		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.17(0.90-1.51)	1.08 (0.53-2.19)	0.294	
Stroke					
Diabetes mellitus (+)					
(n=2,748)					
No. deaths	84	31	4		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.34 (0.88-2.05)	1.05 (0.36-3.02)	0.294	0.441
Diabetes mellitus (-)					
(n=42,364)					
No. deaths	612	166	31		
HR (95%CI)	1 (reference)	1.26 (1.06-1.50) [†]	2.01 (1.40-2.90) [‡]	<0.001	

*P<0.05; [†]P<0.01; [‡]P<0.001

HR adjusted for age (in years), sex, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5-24.9 kg/m², 25 kg/m² or more, or missing), hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), smoking status at baseline (currently smoking, smoked in the past, never smoked, or missing), alcohol consumption (currently drinking, drank in the past, never drank, or missing), education level (junior high school or less, high school, college, higher than college, or missing), time spent walking per day (1 h or more, 30-59 min, <30 min, or missing), baseline job status (employed, unemployed, or missing), stress awareness (high, normal, low, or missing), marital status (currently married, divorced or widowed, never married, or missing), fruit and vegetable intake (sex-specific tertile categories, or missing)